
Estudios citogenético y morfológico en productos de aborto espontáneo procedentes de diferentes servicios de ginecoobstetricia de la ciudad de Medellín

CARLOS M. MUÑETÓN, JOSÉ L. RAMÍREZ,
GONZALO VÁSQUEZ, BERNARDO AGUDELO

En el periodo comprendido entre septiembre 1° de 1996 y octubre 1° de 1997, se recolectó para estudios morfológico y citogenético un total de 84 productos de aborto espontáneo del 1° y 2° trimestres de la gestación, en diferentes servicios de ginecoobstetricia de la ciudad de Medellín. Dieciséis de los 84 se descartaron por contaminación o ausencia de tejidos apropiados para el estudio. De los 68 productos restantes en 60 (88,2%) se establecieron cultivos para estudio citogenético, los cuales fueron exitosos en 34 casos (56,7%). Diecisiete de los anteriores (50%) mostraron un cariotipo anormal con las siguientes alteraciones cromosómicas: monosomía X, 10 (58,8%), mosaicismos 5 (29,4%), trisomías 1 (5,9%) y tetraploidía 1 (5,9%). En 21 de los 68 productos (30,9%) (3 embriones y 18 fetos) fue posible el estudio morfológico. Doce de éstos, (2 embriones y 10 fetos; 57,1%) mostraron alteraciones morfológicas externas o internas. El presente estudio citogenético y morfológico en productos de aborto espontáneo con edad gestacional menor de 20 semanas es el primero que se informa en nuestro medio y sus resultados son similares a los obtenidos en otros reportes que aparecen en la literatura.

PALABRAS CLAVE
ABORTO ESPONTÁNEO
CITOGÉNÉTICA
ESTUDIO MORFOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

Del 15 al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos terminan en aborto espontáneo y aproximadamente el 91% de éstos ocurre durante el primer trimestre de la gestación (1,2). Varias condiciones se han relacionado con el aborto espontáneo; entre ellas se mencionan frecuentemente infecciones, malformaciones uterinas, trastornos endocrinos, inmunológicos, genéticos y varios factores ambientales (3-6).

Entre los trastornos genéticos las alteraciones cromosómicas juegan un papel importante en la

CARLOS MARIO MUÑETÓN PEÑA, Biólogo, Magíster, Docente Ocasional, Unidad de Genética Médica; DOCTOR JOSÉ LUIS RAMÍREZ CASTRO, Profesor Titular, Unidad de Genética Médica; DOCTOR BERNARDO AGUDELO JARAMILLO, Profesor Asociado, Departamento de Ginecoobstetricia; DOCTOR GONZALO VÁSQUEZ P, Biólogo, Citogenetista, Docente Asistente. Todos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Proyecto financiado por Colciencias. Código : 1115-04-021-95,CT 107-96.

etiología de esta enfermedad y son la causa de múltiples trastornos en el fenotipo. Más del 60% de los abortos espontáneos tienen un cariotipo anormal (6-9). Así mismo, los estudios anatomopatológicos muestran que gran parte de estos productos de la concepción presentan severas alteraciones morfológicas (10,11). Actualmente algunos investigadores sugieren que las alteraciones mencionadas presentan una amplia variación de frecuencia en las diferentes poblaciones (1,6).

En algunos casos los hallazgos macro y microscópicos en productos de aborto se pueden correlacionar con el cariotipo (12,13). Lo anterior tiene gran importancia puesto que permitiría sospechar una determinada alteración cromosómica, cuando por razones técnicas fallan los estudios citogenéticos.

Teniendo en cuenta que hasta el momento son pocos los estudios morfológicos y citogenéticos en material de aborto espontáneo informados en nuestra población, nos propusimos el objetivo de analizar desde esos dos puntos de vista los productos de abortos espontáneos con edad gestacional menor de 20 semanas, provenientes de diferentes centros de ginecoobstetricia de la ciudad de Medellín. Los resultados del presente estudio permitirán un mejor conocimiento de este problema en nuestro medio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo. La población en estudio la constituyeron 84 gestantes que consultaron por aborto espontáneo, ocurrido entre el primero y segundo trimestres. El material de los abortos se recolectó en los diferentes servicios de ginecoobstetricia de la ciudad de Medellín: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Clínica del Prado, Hospital San Juan de Dios, Profamilia, Clínica SOMA, Clínica León XIII y Hospital General.

Las muestras obtenidas contenían embriones, fetos y/o membranas o material proveniente de curetajes realizados después de un aborto espontáneo incompleto o inevitable. El estudio se realizó en el período comprendido entre septiembre 1° de 1996 y octubre 1° de 1997. Previas instrucciones al personal médico y paramédico, el material se recolectó en recipientes que contenían medio de transporte (RPMI-1640, antibióticos y heparina, todos de Sigma) y se remitió inmediatamente al Laboratorio de Genética y Reproducción, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Estudios morfológicos

Se realizó un detallado estudio morfológico macroscópico externo e interno tanto de los embriones y fetos enviados en el medio de transporte indicado como en aquéllos inadecuadamente remitidos en formol al 10%. Se tomaron fotografías de los especímenes en diferentes posiciones utilizando películas blanco y negro (TMAX) y color (Konica). Además, se registraron algunas medidas biométricas (perímetros cefálico, torácico, abdominal, diámetro biparietal, longitud del fémur y longitud total). Cuando el material obtenido consistía sólo de membranas o sacos gestacionales rotos, se evaluaron macroscópicamente las características del tejido: aspecto, color, integridad, áreas necróticas, presencia de coágulos o restos del embrión o feto. Además, en cada caso se procedió a completar un formato con información sobre antecedentes de las gestantes tales como edad, abortos previos y evolución de la gestación hasta el momento de la pérdida.

La edad gestacional en todos los casos se determinó con base en el tiempo transcurrido desde la fecha de iniciación de la última menstruación, hasta el día en que se presentó el aborto, menos 14 días. Para determinar el estadio del desarrollo de los productos de la gestación, se tuvo en cuenta que un embrión se define como el producto que

se desarrolla entre el final de la tercera y el final de la octava semanas y feto como el producto de la gestación entre las semanas novena y cuadrágésima. Para estimar el tamaño de los embriones se registró la longitud cefalocaudal y para los fetos las longitudes total y del fémur. Luego se compararon las medidas obtenidas con los estándares establecidos para el desarrollo de embriones y fetos humanos (14,15).

En algunos fetos se realizó un estudio más minucioso procediendo a una tinción con alizarina con el fin de observar alteraciones en el proceso de osificación. Los métodos empleados y los resultados obtenidos se describirán en otro artículo que está en preparación.

Cultivos de tejidos

Las muestras enviadas en el medio apropiado se procesaron inmediatamente así: los tejidos extraembrionarios o extrafetales (amnios, corion, vellosidades y cordón umbilical) se separaron de los restos de decidua y se dispusieron en cajas de Petri para un lavado repetido en medio de transporte estéril con el fin de remover los coágulos y restos tisulares. Luego se pasaron dos veces por solución salina fosfato (*Phosphate buffered saline*, PBS) estéril y finalmente se depositaron en una caja de Petri con la misma solución. En esta última se procedió a separar cuidadosamente los diferentes tejidos, utilizando pinzas, bisturí y tijeras estériles. Una vez identificados, los tejidos apropiados se seccionaron en pequeños fragmentos para establecer varios cultivos celulares. Luego se utilizaron los métodos de disociación enzimática con colagenasa (tipo IA, Sigma) y tripsina (Difco) al 0.1%, previamente descritos (16,17), introduciendo algunas modificaciones. Durante la proliferación se tomaron fotografías de los cultivos bajo el microscopio invertido con el fin de ilustrar el grado de crecimiento y la morfología de los fibroblastos. El medio se reemplazó dos veces por semana y bajo el microscopio invertido se hizo un monitoreo continuo de la proliferación celu-

lar hasta que el cultivo mostrara una buena confluencia.

Preparaciones cromosómicas

Para los estudios citogenéticos, las preparaciones cromosómicas se obtuvieron empleando procedimientos previamente descritos (17,18). Luego se prepararon placas para *bandeo* G y R, según métodos comúnmente utilizados (18,19), con ligeras modificaciones para las condiciones de nuestro laboratorio. Bajo el microscopio se observaron y analizaron entre 10 y 50 metafases, se tomaron microfotografías utilizando película *Kodalith* y luego se procedió a la organización de los correspondientes cariotipos. Posteriormente se compararon los estudios morfológico y citogenético para establecer una correlación entre fenotipo y cariotipo.

RESULTADOS

Para el presente estudio se recolectó un total de 84 productos de abortos espontáneos ocurridos durante el primero y segundo trimestres de la gestación. Siete de ellos se descartaron por presentar sólo coágulos y no contener tejido embrionario o fetal ni membranas; otros 9 se excluyeron por contaminación del material. Por lo tanto, el estudio se redujo a 68 muestras, de las cuales 47 (69,1%) carecían de embrión o feto. Estas últimas incluían 5 sacos gestacionales vacíos (anembrionados), 18 sacos gestacionales rotos y 24 muestras constituidas por membranas extraembrionarias o restos ovulares. En los 21 restantes se observaron 5 sacos gestacionales completos con embrión o feto incluido; 1 saco amniótico completo con feto, 12 especímenes (1 embrión y 11 fetos) desprovistos de membranas y 3 que sí las tenían. En estas 21 (3 embriones y 18 fetos) se realizaron estudios morfológicos.

Fenotipo externo e interno

A continuación se describen las características externas e internas de los 21 especímenes estudiados:

Nº 1. Edad gestacional 18 semanas, longitud 25 cm. Feto masculino con marcada distensión abdominal. El estudio morfológico interno reveló obstrucción de la uretra prostática en su trayecto inicial y distensión vesical. Aparente *hidrops fetalis* (Figura Nº 1)

FIGURA Nº 1

Feto anormal, edad gestacional 18 semanas, obstrucción uretral, vejiga distendida, hidrops fetalis.



hipoplásica, extremidades cortas especialmente en la región proximal, exfoliación de la piel toracoabdominal. Examen morfológico interno normal, posible regresión caudal (Figura Nº 2).

FIGURA Nº 2

Feto anormal, edad gestacional 10 semanas, párpados semiabiertos, retardo del crecimiento, hipoplasia de pelvis, acortamiento de miembros inferiores, posible secuencia de regresión caudal.

F



Nº 2. Edad gestacional 10 semanas, longitud 5 cm. Feto de sexo no determinado, con retardo del crecimiento, falta de oclusión palpebral, pelvis

Nº 3. Edad gestacional 14 semanas, longitud 8,2 cm. Feto femenino, aspecto macerado, aplastamiento biparietal, párpados sin ocluir, vesículas con líquido en región temporoparietal derecha, tórax prominente, marcado enrollamiento del cordón umbilical. Examen morfológico interno normal (Figura Nº 3).

FIGURA N° 3

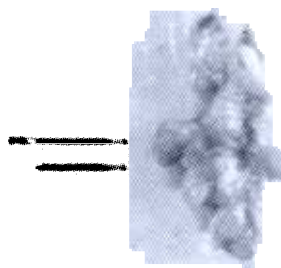
Feto anormal, edad gestacional 14 semanas macerado, párpados sin ocluir, cordón umbilical superenrollado.



N° 6. Edad gestacional 10 semanas, longitud 1 cm. Feto de sexo no determinado, retardo en el crecimiento, marcados signos de maceración craneofacial y toracoabdominal la cual impide la identificación de estructuras. Las extremidades superiores tienen falta de diferenciación con respecto a la edad gestacional informada (Figura N° 4).

FIGURA N° 4

Producto de la concepción de 10 semanas, retardo en el crecimiento, maceración craneofacial y toracoabdominal, retardo de la diferenciación en las extremidades superiores e inferiores



N° 4. Edad gestacional 6 semanas, longitud 2 cm. Embrión de sexo no determinado, con exfoliación en la piel toracoabdominal, vísceras expuestas.

N° 5. Edad gestacional 6 semanas y media, longitud 2,2 cm. Embrión de sexo no determinado, retardo en el crecimiento, maceración toracoabdominal, aparente retardo en la diferenciación de las extremidades inferiores.

N° 7. Edad gestacional 15 semanas, longitud 2,5 cm. Feto de sexo no determinado, retardo del crecimiento; los segmentos de las extremidades superiores e inferiores son cortos. En las extremidades superiores los dedos son cortos y están sin separar en las inferiores (Figura N° 5).

FIGURA N° 5

Feto anormal, edad gestacional 15 semanas, retardo del crecimiento, disminución de los segmentos de extremidades superiores e inferiores, manos con dedos cortos, pies con dedos sin separar.



FIGURA N° 6

Embrión anormal, edad gestacional 8 semanas, retardo del crecimiento, los segmentos de las extremidades son cortos, dedos cortos y poco definidos.



N° 8. Edad gestacional 15 semanas, longitud 12 cm. Feto de sexo femenino, aspectos externo e interno normales.

N° 9. Edad gestacional 8 semanas, longitud 1,8 cm. Embrión de sexo no determinado, retardo en el crecimiento, los segmentos de las extremidades son cortos y los dedos cortos y poco definidos (Figura N° 6).

N° 10. Edad gestacional 10 semanas, longitud 6,5 cm. Feto de sexo no determinado, retardo en el crecimiento, maceración del tronco y parte proximal de las extremidades, marcada exfoliación de la piel.

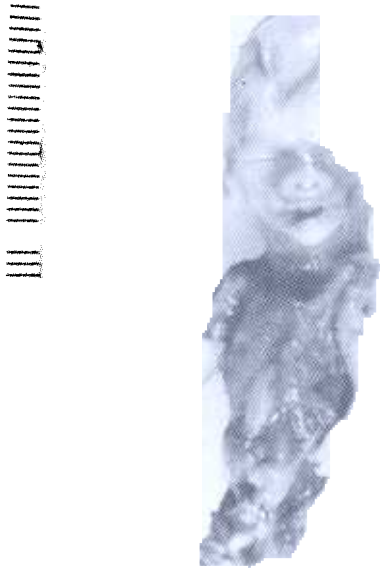
Dedos de los pies fusionados. El examen morfológico interno fue normal (Figura N° 7).

N° 11. Edad gestacional 12 semanas, longitud 11 cm. Feto de sexo no determinado, deformación craneofacial posiblemente debida al poco volumen del recipiente en que se envió, notable palidez cutánea. Examen morfológico interno normal. Cariotipo 46,XX.

N° 12. Edad gestacional 18 semanas, longitud 14,5 cm. Feto de sexo masculino, piel de la cara redundante y marcadamente arrugada en la región suborbital y las mejillas. Examen morfológico interno normal.

FIGURA N° 7

Feto anormal, edad gestacional 10 semanas, retardo en el crecimiento, maceración de tronco y parte proximal de las extremidades superiores e inferiores, dedos de los pies fusionados.



N° 13. Edad gestacional 14 semanas, longitud 13 cm. Feto de sexo masculino, hipoplasia bilateral de la región maxilofacial, piel redundante en la región posterolateral del cuello, exfoliación de la piel en el antebrazo derecho y el brazo izquierdo. Examen morfológico interno normal (Figura N° 8).

N° 14. Edad gestacional 14 semanas, longitud 12 cm. Feto de sexo femenino, aspectos externo e interno normales.

N° 15. Edad gestacional 12 semanas, longitud 9 cm. Feto de sexo masculino, macerado, con exfoliación de la piel en la mejilla derecha y el cuello, exposición de vísceras abdominales (onfalocele). Examen morfológico interno normal (Figura N° 9). Cariotipo 46,XY por amniocentesis previa.

FIGURA N° 8

Feto anormal, edad gestacional 14 semanas, hipoplasia bilateral del mentón y la región maxilofacial, piel redundante en la región del cuello.



N° 16. Edad gestacional 16 semanas, longitud 12 cm. Feto de sexo femenino, linfedema generalizado, más notorio en la región toracoabdominal y las extremidades, con higroma occipitocervical que se extiende al dorso, nariz bífida, *filtrum* prominente, orejas dismórficas, pie equino valgo bilateral. El estudio morfológico interno mostró hidronefrosis izquierda. Cariotipo 45, X (Figuras 10a y 10b).

Nº 17. Edad gestacional 10 semanas, longitud 10 cm. Feto de sexo no determinado, macerado, con exfoliación de la piel en las regiones maxilofacial izquierda, cervical, toracoabdominal y dorsal. Crecimiento normal, sin malformaciones, examen morfológico interno normal. Cariotipo 46,XX.

FIGURA Nº 9

Feto anormal, edad gestacional 12 semanas, macerado, exfoliación de la piel cervical, onfalocelo.



Nº 19. Edad gestacional 10 semanas, longitud 7 cm. Feto de sexo no determinado, con retardo del crecimiento, macerado, presenta hipoplasia del mentón, higroma occípito-cérvido-dorsal, asas intestinales expuestas. Examen morfológico interno normal (Figura Nº 11).

FIGURA Nº 10a

Feto anormal, edad gestacional 16 semanas, linfedema en la región toracoabdominal y las extremidades, nariz bifida.



Nº 18. Edad gestacional 15 semanas, longitud 10 cm. Feto de sexo no determinado, con retardo del crecimiento, macerado, presentaba higroma circundando el cuello, globos oculares protruidos, marcada cifosis dorsolumbar, pie equino valgo bilateral. Examen morfológico interno normal.

Nº 20. Edad gestacional 12 semanas, longitud 5,5 cm. Feto de sexo no determinado, con retardo del crecimiento, craneorraquisquisis que se extiende hasta la región lumbosacra, orejas dismórficas, cuello corto, onfalocelo. El estudio morfológico interno reveló malrotación intestinal (Figuras 12a, 12b, 12c).

FIGURA N° 10b

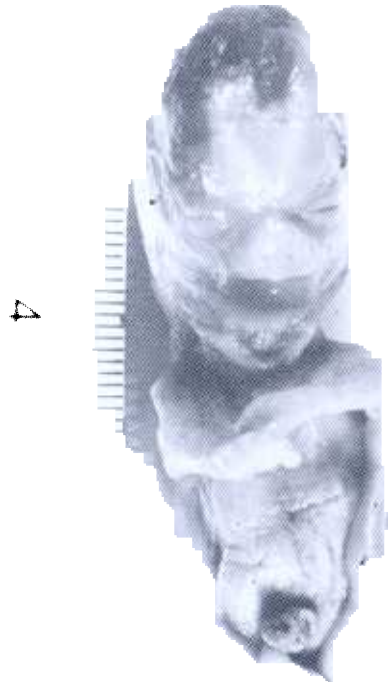
El mismo feto, vista lateral. higroma occipitocervical que se extiende al dorso, orejas dismórficas.



El estudio del fenotipo externo en los 21 especímenes, mostró (Tabla N° 1) 3 casos (14,3 %) con retardo del crecimiento (1 embrión y 2 fetos), 5 casos (23,8 %) con maceración (1 embrión y 4 fetos) y 7 casos (33,3%) (1 embrión y 6 fetos) con maceración y retardo del crecimiento.

FIGURA N° 11

Feto anormal, edad gestacional 10 semanas, retardo en el crecimiento, macerado, hipoplasia del mentón, asas intestinales expuestas.



N° 21. Edad gestacional 9 semanas, longitud 2 cm. Feto de sexo no determinado, con retardo del crecimiento y muy macerado, imposibilidad para reconocer sus estructuras en los estudios morfológicos externo e interno.

La tabla N° 1 resume las condiciones de los 21 especímenes (3 embriones y 18 fetos) estudiados. Morfológicamente, 12 (2 embriones y 10 fetos; 57,1%) mostraban alteraciones externas macroscópicas, mientras que 9 (42,8%) no presentaban ninguna alteración. De los 12 con alteración externa, 3 fetos presentaban además anomalías internas (hidronefrosis, malrotación intestinal y obstrucción de la uretra).

Entre las anomalías morfológicas mayores observadas se destaca un feto de 18 semanas con obstrucción temprana de la uretra y vejiga distendida (Figura N° 1); un feto de 10 semanas con manifestaciones de la secuencia de regresión caudal (Figura N° 2); un feto de 18 semanas con las caracte-

rísticas fenotípicas del síndrome de Turner, lo cual se confirmó citogenéticamente por cultivo de células del cordón umbilical (Figuras N° 10a,b) y un feto de 12 semanas con craneorraquisquisis, onfalocele y severo retraso en el crecimiento (Figuras N° 12 a,b,c).

FIGURA N° 12a

Feto anormal, edad gestacional 12 semanas, retardo del crecimiento, craneorraquisquisis, onfalocele.



FIGURA N° 12b

El mismo feto, vista lateral, orejas dismórficas, cuello corto.



FIGURA N° 12c.

El mismo feto, vista dorsal, craneorraquisquisis que se extiende hasta la región lumbosacra.



TABLA N° 1

ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS Y OTROS CAMBIOS DE 21 ESPECÍMENES OBTENIDOS DE PRODUCTOS DE ABORTO ESPONTÁNEO*

	EMBRIONES	FETOS	TOTAL	%
Anomalías morfológicas	2	10	12	57,1
Normales	1	8	9	42,8
TOTAL	3	18	21	100,0
OTROS CAMBIOS				
-Retardo del crecimiento	1	2	3	14,3
-Maceración	1	4	5	23,8
-Retardo y maceración	1	6	7	33,3
-Sin retardo ni maceración	0	6	6	28,6
TOTAL	3	18	21	100,0

3 embriones y 18 fetos

Medición de los productos

En la Tabla N° 2 se presentan las diferentes medidas registradas (perímetros cefálico, torácico y abdominal, diámetro biparietal, longitud del fémur y longitud total) en 13 fetos apropiados para tal efecto. Debe anotarse que las anteriores medidas no son suficientemente precisas por la maceración de algunos fetos o la retracción de sus tejidos ocasionada por envío inadecuado en fijador (formol al 10%). Por tal razón, sólo en 7 casos se estableció correlación entre las medidas registradas y la edad gestacional. Los fetos N° 2,3,6,7,11 y 12 presentaron medidas por debajo de los valores normales y por lo tanto se presume un retardo del crecimiento.

Cultivos celulares

En 60 (88,2%) de los 68 productos de aborto espontáneo se logró procesar y establecer cultivos celulares, los cuales mostraron una proliferación celular muy variable. El tiempo de proliferación celular en los cultivos primarios varió entre 10-60 días (promedio 20-25). Es de anotar que en las muestras procesadas

con colagenasa se obtuvo una mayor proliferación que en las procesadas con tripsina.

TABLA N° 2

MEDIDAS REGISTRADAS EN 13 FETOS, PRODUCTOS DE ABORTO ESPONTÁNEO, CON EDAD GESTACIONAL MENOR DE 20 SEMANAS

CASO	EDAD GESTACIONAL (semanas)	PC (cm)	PT (cm)	PAB (cm)	DBP (cm)	LF (cm)	LT (cm)
1	18	20	20	29	ND	ND	25
2	10	3,6	3,7	3,5	1,7	1,0	5,0
3	14	7,4	6,5	6,2	1,77	2,0	8,2
4	15	12,3	11,9	10,7	3,26	3,5	12,0
5	10	4,5	4,0	ND	1,4	1,1	6,5
6	12	13,5	10,5	14,1	2,43 *	3,5	11,0
7	18	17,1	15,4	16,2	4,75	4,3	14,5
8	14	14,5	13,5	13,3	3,41	4,5	13,0
9	14	13,2	12,3	12,7	3,8	3,9	12,0
10	12	7,5	6,0	ND	0,9	2,0	9,0
11	10	10,5	8,2	7,5	2,67	2,5	10,0
12	15	10,7	11,6	7,5	3,47	3,6	10,0
13	10	7,4	6,5	5,5	0,86	1,5	7,0

PC: perímetro cefálico; PT: perímetro torácico; PA: perímetro abdominal; DBP: diámetro biparietal; LF: longitud del fémur; LT: longitud total; *ND: no determinado. * Aplastamiento biparietal.

Hallazgos citogenéticos

En 34 de las 60 muestras cultivadas para realizar estudios cromosómicos (56,7%) se logró completo éxito. Debe anotarse que sólo en 4 especímenes de los 21 con estudio morfológico fue posible el estudio cromosómico. En los 17 restantes, debido al grado de maceración o a las condiciones inadecuadas de recolección y envío, no fue posible establecer los correspondientes cultivos para el estudio citogenético.

Se encontró un complemento cromosómico anormal en 17 de los 34 casos (50%) (Tabla N° 3). Todos ellos correspondieron a alteraciones numéricas. Entre éstas la más frecuente fue la monosomía del cromosoma X (10 casos; 58,8%) (Figura N° 13), seguida de mosaicos con dos líneas celulares diferentes (5 casos; 29,4%), una trisomía del grupo C y una

poliploidía establecida en un saco gestacional vacío (Figura N° 14). No se observaron reordenamientos estructurales. En estos resultados las alteraciones más comunes eran las que comprometían los cromosomas sexuales.

FIGURA N° 13

Cariotipo 45,X (Bandas G) correspondiente al feto femenino de las figuras 10a y 10b.

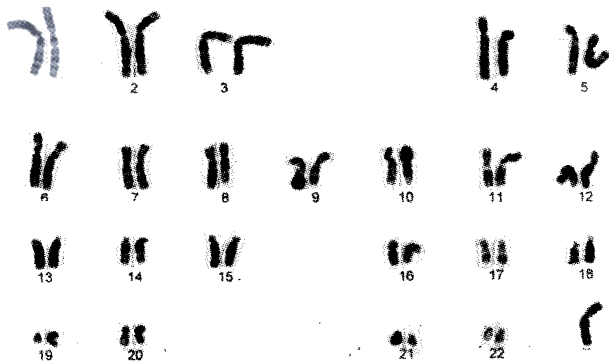


Figura 13. Cariotipo 45, X (Bandas G). Correspondiente al feto femenino de la figura 10 a y 10 b.

FIGURA N° 14

Metafase correspondiente a una poliploidía encontrada en uno de los productos de aborto espontáneo.

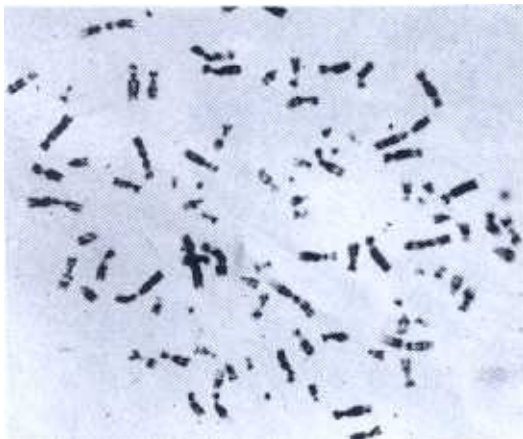


TABLA N° 3

CARIOTIPOS DE 34 PRODUCTOS DE ABORTO ESPONTÁNEO

CARIOTIPO	N°	%	N°	%
Normal			17	50,0
46,XX	11	64,7		
46,XY	6	35,3		
Anormal			17	50,0
Monosomía X	10	58,8		
Mosaicismos				
46,XX/45,X (2)*	5	29,4		
46,XX/46,XY (2)*				
46,XY/45,X (1)				
Trisomía				
47XX + C	1	5,9		
Tetraploidía				
92, XXYY	1	5,9		
TOTAL CARIOTIPOS			34	100,0

* Los números entre paréntesis representan los casos de cada anomalía.

Antecedentes de las gestantes

En la Tabla N° 4 se presenta información sobre los antecedentes ginecoobstétricos que posiblemente contribuyeron al aborto espontáneo. Sólo se dispuso de información en 21 pacientes. Las infecciones y los trastornos endocrinos fueron los más frecuentes: 13,2% y 8,8% respectivamente. Muy pocas pacientes, ni aun las que tenían abortos previos, presentaban con anterioridad una evaluación clínica completa que incluyera estudios endocrinos, cromosómicos e inmunológicos.

Antecedentes de abortos

Según los datos de las historias clínicas, 25 de las 68 pacientes (36,8%) presentaban antecedentes de abortos previos (Tabla N° 5). Se anota que en los datos registrados en la tabla, no se incluye el aborto espontáneo actual que hizo parte de este estudio.

TABLA N° 4

**ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS
COMO POSIBLE CAUSA DE ABORTO
ESPONTÁNEO EN 21 DE 68 GESTANTES
PROCEDENTES DE SERVICIOS DE
GINECOOBSTETRICIA DE LA CIUDAD DE
MEDELLÍN**

ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS	N°	%
Anomalía uterina	1	1,5
Infecciones	9	13,2
Problemas de infertilidad	2	2,9
Trastornos inmunológicos	3	4,4
Trastornos endocrinos	6	8,8
Sin información	47	69,1
Total	68	100,0

TABLA N° 5

**NÚMERO DE ABORTOS ESPONTÁNEOS
PREVIOS EN 25 PACIENTES ATENDIDAS
EN DIFERENTES SERVICIOS DE
GINECOOBSTETRICIA DE LA CIUDAD
DE MEDELLÍN**

N° DE ABORTOS PREVIOS	N° DE PACIENTES	%
1	15	22,1
2	8	11,8
3	-	-
4 ó más	2	2,9
Ninguno	43	63,2
TOTAL	68	100,0

Edades materna y gestacional

La edad materna varió entre 15 y 42 años, con un promedio de 29,3 años (Tabla N° 6). El mayor número de mujeres con pérdidas gestacionales se presentó en el grupo de 30 a 34 años. En cuanto a la edad gestacional, sólo se registró en la historia

clínica de 62 de las 68 gestantes y varió entre 3 y 18 semanas, con un promedio de 9,1 semanas (Tabla N° 7). El mayor número de pérdidas ocurrió en las semanas 10 (9 casos) y 7 (8 casos). Un total de 51 pérdidas gestacionales (75,0%) ocurrió en el primer trimestre, comparado con 11 (16,1%) durante el segundo trimestre, una relación de 4,6 a 1.

TABLA N° 6

**DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LAS
GESTANTES QUE PRESENTARON
ABORTO ESPONTÁNEO***

EDAD MATERNA (AÑOS)	N°	%
15-19	7	10,3
20-24	12	17,6
25-29	10	14,7
30-34	17	25,0
35-39	9	13,2
40-42	3	4,4
Sin dato	10	14,7
TOTAL	68	100,0

TABLA N° 7

**EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS DE 68
PACIENTES AL MOMENTO DEL ABORTO
ESPONTÁNEO**

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	N°	%
3	1	1,5
4	3	4,4
5	5	7,4
6	7	10,3
7	8	11,8
8	7	10,3
9	3	4,4
10	9	13,2
11	3	4,4
12	5	7,4
13	0	-
14	4	5,9
15	3	4,4
16	1	1,5
17	1	1,5
18	2	2,9
Sin dato	6	8,8
TOTAL	68	100,0

DISCUSIÓN

En el pasado, el estudio de las malformaciones se registraba casi exclusivamente en mortinatos y muertes neonatales. En nuestro medio el presente estudio es el primero que informa anomalías morfológicas en productos de aborto espontáneo de menos de 20 semanas de gestación. Varios autores han demostrado la alta frecuencia de alteraciones morfológicas y citogenéticas en productos de la concepción abortados durante los dos primeros trimestres (7,11,20,21). Muchos de tales embriones o fetos presentan una alteración tan severa en su morfología y fisiología que tempranamente se reabsorben o expulsan.

En el presente trabajo llama la atención que de los 21 especímenes examinados entre embriones y fetos, 12 (2 embriones y 10 fetos; 57,1%) presentaron algún tipo de alteración morfológica o del desarrollo, observable macroscópicamente. Debe destacarse que en una muestra relativamente pequeña se encontró un porcentaje alto de dichas alteraciones. Se estima que 20,2% de los productos con retardo del crecimiento se acompañan de malformaciones y 4% de los mismos presentan alteraciones cromosómicas (22). En nuestro estudio 8 casos (38%) presentaban retardo del crecimiento y todos ellos mostraban alteraciones en su morfología. El estudio citogenético en estos últimos, debido a las condiciones del material, no fue exitoso.

Es importante anotar que numerosos casos de retardo del crecimiento y severas malformaciones externas no muestran alteraciones cromosómicas (7). En éstos deben considerarse también factores genéticos (monogénicos y poligénicos) o ambientales (teratógenos) que alteran la organogénesis y conducen a una morfogénesis incompleta.

En nuestro trabajo el 56,7% de los estudios cromosómicos fue exitoso, lo cual concuerda con las cifras obtenidas por otros autores (1,6,8,23), cuyo porcen-

taje de éxito varía entre 30 y 80%. Tales diferencias tienen relación con las condiciones que presenta el material recolectado de los productos de aborto.

Por otra parte, el 50% de alteraciones cromosómicas hallado en nuestro estudio es comparable con las cifras entre 30 y 62% obtenidas por otros investigadores, (6,7,9,11,24), con una mayor frecuencia de la monosomía del cromosoma X. Nuestros resultados están de acuerdo con la literatura mundial en relación con las alteraciones cromosómicas identificadas en el 50% de los abortos espontáneos estudiados y así mismo corroboran que dichas alteraciones son desencadenantes de aborto y además la causa de múltiples trastornos del desarrollo.

Las alteraciones cromosómicas numéricas responsables de los abortos por lo general ocurren *de novo* y se presentan con mayor frecuencia por la falta de disyunción durante la gametogénesis de uno de los progenitores (aneuploidías); otras se producen por alteraciones durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto (mosaicismos y poliploidías). Los mosaicismos 46,XX o XY/45,X, observados en varios productos de nuestro estudio, posiblemente son el resultado de la pérdida de uno de los cromosomas sexuales durante la anafase de divisiones poscigóticas (25).

Solamente en tres fetos se obtuvo el cariotipo y por lo tanto fue posible establecer una correlación con el fenotipo: feto normal de 12 semanas con cariotipo 46,XX; otro feto macerado de 10 semanas 46,XX y un feto de 16 semanas con cariotipo 45,X, el cual tenía las características fenotípicas del síndrome de Turner. En este último caso la correlación fenotipo-cariotipo fue evidente. La monosomía del cromosoma X se considera como una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en productos de aborto espontáneo (25). Además, una tetraploidía correspondiente a un saco gestacional vacío (anembrionado) de una gestación de 7 sema-

nas y dos sacos vacíos con cariotipo de 46,XX, son condiciones previamente informadas en la literatura. Lauritsen en 1976 (26), en un amplio estudio de 288 productos de aborto, encontró 3 tetraploidías en 23 sacos anembrionados.

En 17 casos de nuestro estudio debido a condiciones de los especímenes tales como maceración, muerte temprana con retención, almacenamiento y envío en soluciones inapropiadas (formol), fue imposible establecer cultivos celulares o si se establecieron su proliferación fue muy pobre y, por lo tanto, el estudio citogenético no tuvo éxito.

La distribución de las pérdidas gestacionales varió en las diferentes semanas; se presentó una mayor frecuencia del aborto durante el primer trimestre (75%) comparado con el segundo. Estos resultados son similares a los obtenidos en estudios previos (1,2,26). De lo anterior es evidente que la frecuencia de dichas pérdidas disminuye conforme aumenta la edad gestacional.

Con respecto a los antecedentes ginecoobstétricos de las gestantes es importante anotar que sólo en 21 de 68 pacientes se obtuvo alguna información. A pesar de nuestra insistencia para anotar los datos en los formatos correspondientes, varias muestras se enviaron con información incompleta en lo referente a edad materna, edad gestacional, abortos previos y posibles factores que pudieran incidir en terminar la gestación.

De nuestro trabajo puede concluirse la gran importancia que tienen los estudios morfológicos y citogenéticos de los productos de la concepción que se abortan espontáneamente. Su examen minucioso, realizado por personal competente, proporciona excelente información sobre el estado del desarrollo y las alteraciones en la morfología y permite, además, establecer correlaciones fenotipo-genotipo. En numerosos casos, cuando por las condiciones del material no se puede realizar el estudio citogenético, el solo examen morfológico permite sospechar una determinada enfermedad de origen cromosómico y a veces identificar otras posibles causas, genéticas o no, de

tales pérdidas gestacionales (monogénicas, multifactoriales, extrínsecas). Por otra parte, los anteriores estudios suministran las bases para la asesoría, la prevención y la conducta que se debe seguir con las parejas que presentan este tipo de falla reproductiva.

Debe anotarse que los productos macerados, severamente dañados o incompletos, representan más del 50% de los especímenes obtenidos en aborto espontáneo (21). Infortunadamente la mayor parte de las veces es imposible realizar estudios morfológicos o citogenéticos en este material, como ocurrió en varios de nuestros casos.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que cuando se logra el estudio morfológico y se identifican retardo en el crecimiento o defectos múltiples en un producto de aborto, existe una alta probabilidad de alteraciones cromosómicas tipo trisomías, monosomías, poliploidías o mosaicismos, como se observó en varios de los productos estudiados.

AGRADECIMIENTOS

A Colciencias y a la Universidad de Antioquia por su aporte financiero. A la Doctora Gloria Osorio S., del Instituto de Genética de la Universidad Javeriana, por su desinteresada colaboración en algunos aspectos técnicos de esta investigación. A los médicos ginecoobstetras y al personal de enfermería de las diferentes instituciones de Medellín, por su valiosa ayuda. Al personal del Laboratorio de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por su constante apoyo.

SUMMARY

CYTOGENETIC AND MORPHOLOGIC STUDY OF SPONTANEOUS ABORTIONS PRODUCTS IN MEDELLÍN, COLOMBIA.

Eighty four spontaneous abortion products, with gestational age under 20 weeks, were collected in different obstetric and gynecologic services from Medellín-Colombia between September 1996 and

October 1997; they were studied both morphologically and cytogenetically. Sixteen of those products were discarded because of contamination or absence of suitable tissues for the study.

In 60 of the remaining 68 products (88%) cultures for cytogenetic studies were established, and they were successful in 34 cases (56,7%). Seventeen of these (50%) showed an abnormal karyotype with the following chromosomal anomalies: X monosomies 10 (58,8%), mosaicisms 5 (29,4%), trisomies 1 (5,9%), and tetraploidy 1 (5,9%). From the 68 products, a morphologic study was performed in 21 cases (3 embryos and 18 fetuses). Twelve products (2 embryos and 10 fetuses; 57,1%) had external and/or internal anomalies.

This study of spontaneous abortions with gestational age under 20 weeks is the first in our country, and its results are similar to those published from other centers.

BIBLIOGRAFÍA

- BOUE A, GRAPP A, BOUE J. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Human Genet* 1985; 44: 1- 57.
- WARBURTON D, STEIN Z, KLINE J, SUSSER M. Chromosome abnormalities in spontaneous abortions. Data from the New York City study. In: PORTER IH, HOOK EB. Eds. Human embryonic and fetal death. New York, London: Academic Press; 1980: 261-287.
- GLASS RH, COLBUS MS. Habitual abortion. *Fertil Steril* 1987; 29: 257-265.
- ROBERT PS, JANSEN B. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 451-473.
- HASEGAWA I, TANAKA K, SANADA H, IMAI T, FUJIMORI R. Studies on the cytogenetic and endocrinologic background of spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65: 52-54.
- DEJMEK J, VOJTASSAK J, MALOVA J. Cytogenetic analysis of 1.508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 46: 129-136.
- BOUE J, BOUE A, LAZAR P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1.500 karyotyped spontaneous human abortuses. *Teratology* 1975;12: 11-26.
8. HASSOLD T, CHEN N, FUNKHOUSER J, JOOSS T, MANUEL B, MATSURA J, et al. A cytogenetic study of 1.000 spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 44: 151-178.
9. EIBEN B, ARTELS I, AR-PORSCH S, BORMANN S, GATZ G, GELLERT G, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 656-663.
10. HERTING AT, SHELDON WH. Minimal criteria required to prove prima facie cases of traumatic abortion and miscarriage: An analysis of 1.000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117: 596-603.
11. KAJII T, FERRIER A, TAKAHARA H, AHAMA K, AVIRACHEN S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
12. BOUÉ J, PHILLIPPE E, GIROUD A, BOUÉ A. Phenotypic expression of lethal chromosomal anomalies in human abortuses. *Teratology* 1976; 14: 3-18.
13. AMIEL A, KIDRON D, KEDAR I, GABER E, REISH O, FEIGIN MD. Are all phenotypically-normal Turner syndrome fetuses mosaics. *Prenat Diagn* 1996; 16: 791-795.
14. POTTER EL, CRAIG JM. Pathology of the fetus and the infant. 3rd. Ed. Chicago: Year Book, Medical Publisher; 1977: 286p.
15. BYRNE JM. Fetal pathology: Laboratory Manual. New York: March of Dimes Birth Defects Foundation; New York; 1983: 48p.
16. ROONEY DE, CZEPULKOSKI BH. Human cytogenetics: A Practical Approach. 2° ed. New York: Oxford; 1992: 274p.
17. VERMA RS, BABU A. Human chromosomes. Manual of Basic Techniques. 2° ed. New York: McGraw Hill; 1995: 28-30.
18. FISHER AM, COCKWELL AE, MOORE KJ; GREGSON NM, CAMPBELL PL, CAMPBELL CM et al. Rapid *in situ* harvesting and cytogenetic analysis of perinatal tissue samples. *Prenat Diagn* 1996; 16: 615-621.
19. SEABRIGHT MA. Rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971; 2: 971-972.
20. CARR DH. Chromosomes and abortion. En HARRIS H, HIRSCHHORN K. Eds. Advances in human genetics. Nueva York, Londres: Plenum Press; 1971: 201-257.

21. KALOUSEK DK, PANTZAR T, TSAI M, PARADICE B. Early spontaneous abortion: Morphologic and karyotypic findings in 3.912 cases. *Birth Defects: OAS.* 1993; 29: 53-67.
 22. CARRERA JM, ALEGRE M, TORRENSTS M. Ultrasonografía en el diagnóstico prenatal. En: CARRERA JM. Diagnóstico Prenatal. Barcelona: Salvat; 1987: 235 -274.
 23. STROM CM, GINSBERG N, APPLEBAUM M, BOZORGI N, WHITE M, CAFARELLI M, VERLINSKY Y. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. *J Assisted Reprod Genet* 1992; 9: 458-461.
 24. FORD JH, WILKIN HZ, THOMAS P, McCARTY C. A 13-year cytogenetic study of spontaneous abortion: clinical applications of testing. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36: 314-318.
 25. CHANDLEY AC. The origin of chromosomal aberrations in man and their potencial for survival and reproduction in adult human populations. *Ann Genet* 1981; 24: 5-11.
 26. LAURITZEN JA. Aetiology of spontaneous abortion: A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1976; 52: 1-29.
-